

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-HIPERTENSIVA DO EXTRATO DE *Arrabidaea chica* Verlot EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS.

CARTAGENES, Maria do Socorro S.^{1*}

LIMA, Natália F.M.C.²

FRANÇA, Lilaléa G³

PESSOA, Débora L.R.³

AMARAL, Flavia Maria M.¹

ABREU, Iracele C.¹

SILVA, Selma N.¹

BORGES, Marilene O.R.¹

MEDEIROS, Isaac A.⁴

Resumo: A espécie *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoniaceae) é indicada para o tratamento de doenças de pele, cálculos renais, hipertensão arterial sistêmica, e no combate à anemia. Seu extrato etanólico foi quimicamente investigado e avaliado como fator no controle do tônus vascular e pressão arterial, utilizando-se como modelo anéis isolados da artéria mesentérica superior de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Este trabalho reporta o relaxamento concentração dependente da adição cumulativa do EAC no endotélio intacto ou sem endotélio, bem como a avaliação da influência do íon cálcio sobre a resposta do EAC. Os resultados em conjunto encontrados sugerem que o princípio ativo presente em *Arrabidaea chica* apresenta atividade sobre os mecanismos envolvidos na hipertensão arterial e que sua ação decorre do bloqueio dos canais de cálcio tipo L.

Descritores: *Arrabidaea*; atividade anti hipertensiva;

Abstract: Evaluation of antihypertensive activity of *Arrabidaea chica* Verlot extract in rat SHR. The species *Arrabidaea Verlot* Chica (Bignoniaceae) is indicated for the treatment of skin diseases, kidney stones, high blood pressure, anti-inflammatory and anti-anemia. Its ethanol extract was chemically investigated and evaluated as a factor in the control of vascular tone and blood pressure, using as a model rings isolated superior mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats (SHR). This work reports the relaxation concentration dependent and cumulative addition of the EAC in the intact endothelium or without endothelium, as well as evaluating the influence of calcium ions on the EAC's response. The results found together, suggest that the active ingredient present in *Arrabidaea chica* shows activity on the mechanisms involved in hypertension and that his action stems from the blockade of L-type calcium channels

Descriptors: *Arrabidaea*; anti hypertensive activity;

INTRODUÇÃO

A espécie *Arrabidaea chica* Verlot pertence à família Bignoniaceae, que tem 120 gêneros e 650 espécies distribuídas em zonas tropicais da América e da África⁵. A planta é caracterizada como uma planta trepadeira com hastes cilíndricas, suas folhas são pecioladas, composto por 2 ou 3 folhetos com um cirrus simples intermediário e terminal¹⁴.

Esta espécie é utilizada como composto terapêutico pela população, para o tratamento de doenças da pele, intestino, cólica pioderma, albuminúria, anemia, leucemia, diabetes mellitus,

conjuntivite e exantema. Apresenta propriedades adstringentes e anti-inflamatórias, especialmente para o útero e ovário. No Maranhão, também é usada para tratar cálculos renais e hipertensão arterial sistêmica^{2, 8, 11}.

Estudo fitoquímico verificou a presença de flavonóides, antocianidina, taninos, fitosteróis em sua composição²⁰. Esta planta também tem um grande potencial para futuras aplicações como a presença de compostos biologicamente ativos com atividade hipotensora¹⁸. Considerando-se esse potencial, objetivamos avaliar a atividade anti-hipertensiva desta espécie vegetal.

¹ Professores Doutores da Universidade Federal do Maranhão- UFMA.

² Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão- UFMA.

³ Doutorandas da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO.

⁴ Professor Doutor da Universidade Federal da Paraíba- UFPB.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Todos os animais utilizados neste estudo (*Rattus norvegicus*, machos e espontaneamente hipertensos (SHR) foram aclimatados em ambiente controlado com temperatura mantida a $(22 \pm 1^\circ\text{C})$, e iluminação com ciclos 12/12-h dia /noite. Com acesso a ração e água potável *ad libitum*. Todos os princípios de cuidados com animais de laboratório foram seguidas de acordo com a Experimentação Animal e Comitê de Ética da Universidade Estadual do Maranhão (CEEAA), número de certificado 002/2009.

Planta

A coleta das folhas de *Arrabidaea chica* Verlot foi realizada no horto medicinal do Herbário “Ático Seabra” da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), em fevereiro de 2007. Uma amostra número 1067 foi mantida no mesmo herbário para referência.

Preparação do extrato hidroalcoólico (EAC)

Após a identificação botânica, as folhas foram secas a temperatura controlada de 30°C e pulverizadas em moinho elétrico para obtenção do pó, o qual foi embebido em álcool etílico a 92% em proporção 1: 2 (v/v) e maceradas. A extração alcoólica a partir do composto macerado foi realizada em três trocas sucessivas a cada 72 horas, renovando-se o solvente. Ao final do processo, os extratos foram reunidos, filtrados e concentrados em um rotaevaporador, a uma pressão reduzida e temperatura abaixo de 50°C . A partir deste processo, o extrato hidroalcoólico de *Arrabidaea chica* Verlot (EAC) foi obtido e armazenado num frasco de âmbar, mantido sob refrigeração, numa temperatura de 5°C .

Determinação da pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos

Ratos espontaneamente hipertensos (SHR) foram distribuídos em grupos controle tratado com salina (1mL/100g) e grupo EAC, subdividido em grupos de acordo com o tratamento a ser recebido (0,1g/Kg; 0,25g/Kg e 0,5g/Kg). Estes ani-

mais foram tratados durante o período de 60 dias diariamente por via oral (v.o.). Durante esse intervalo de tempo, foram utilizados procedimentos de manutenção e registro da pressão arterial (PA) através do método indireto. Ao final de 60 dias de tratamento os animais foram anestesiados, e procedeu-se a coleta da artéria mesentérica superior foi removida para avaliação da reatividade.

Preparação de anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato espontaneamente hipertensos (SHR) com ou sem endotélio vascular

Os ratos foram anestesiados e submetidos a uma incisão no abdome do animal, a artéria mesentérica superior foi retirada e, livre de tecido conectivo e adiposo, em seguida, seccionada em anéis do primeiro segmento da artéria. Estes anéis foram mantidos em cubas contendo de solução de Tyrode, a 37°C e gaseificada com uma mistura carbogênio e fixados a um transdutor de força acoplado a um sistema de aquisição (*PowerLab*, ADInstruments PTY Ltd, Sydney A). Para o registro das tensões isométricas cada anel foi submetido a uma tensão constante de 0,75g por um período de 60 min. Durante este tempo, as soluções nutritivas foram trocadas a cada 15 minutos para prevenir a interferência de metabólitos¹⁰. A presença do endotélio vascular foi verificada pelo relaxamento dos anéis após adição de (10 μM) de acetilcolina (ACh). A partir desta observação todos os protocolos realizados em anéis mesentéricos de ratos SHR foram seguidos deste procedimento para verificação do endotélio vascular. Foram considerados com endotélio, os anéis de artéria com relaxamento superior a 70% da contração induzida por NA (10 μM) para ratos SHR. Os anéis sem endotélio vascular foram obtidos mecanicamente através do atrito entre as paredes internas do vaso com uma haste de metal. Os anéis com relaxamentos inferiores a 10 %, foram considerados sem endotélio¹⁵.

Anéis de artéria mesentérica superior em ratos SRH tratados via ora com EAC

Os animais que receberam EAC (0,1 g/Kg; 0,25 g/Kg e 0,5 g/Kg) e salina (1mL/100g) via oral durante 60 dias , tiveram seus anéis de artéria

superior isolado conforme descrito no protocolo anterior. Estes anéis da artéria mesentérica foram estabilizadas durante 60 minutos em um líquido nutritivo de Tyrode e após esse tempo de estabilização, foram concentrações crescentes de noradrenalina (NOR) [10^{-9} a 10^{-4} M], para obtenção das curvas de dose-resposta. Os valores de EC_{50} foram obtidos por regressão não-linear, a partir de curvas de dose / efeito obtidos.

Análise de EAC sobre adrenoceptores de artéria mesentérica superior de ratos hipertensos SHR

Após a verificação da integridade do endotélio, as preparações de anéis de artéria mesentérica foram estabilizadas durante 60 minutos, em líquido nutritivo de Tyrode normal e em seguida foram adicionadas concentrações crescentes de NOR [10^{-9} a 10^{-4} M] para obtenção de curvas concentração – efeito na ausência e na presença de EAC nas doses de 100, 200 e 300 μ g/ML. Este mesmo protocolo experimental foi realizado em anéis de artéria mesentérica desprovida de endotélio quando se testou o EAC nas concentrações anteriormente citadas. Os valores da CE_{50} foram obtidos por regressão linear ou não linear, a partir das curvas dose efeito obtidas na presença e na ausência do EAC.

Efeito do EAC sobre a curva dose-resposta para o cálcio (Ca^{+2}) em anéis de artéria mesentérica superior, a partir de ratos SHR

Após procedimentos realizados para verificação da ausência do endotélio vascular a solução de Tyrode do meio nutritivo para o órgão, foi substituída por uma solução com elevada concentração de potássio (KCl 60mM) após três minutos as preparações foram lavadas por uma solução de Tyrode nominalmente sem cálcio e permaneceram nesta solução por 15 minutos. Após este período, as preparações foram lavadas novamente com uma solução de KCl 60mM (nominalmente sem cálcio) por mais 15 minutos em seguida induzia-se uma curva cumulativa para $CaCl_2$ [10^{-6} – 10^{-1} M]. Este procedimento foi repetido para construção de uma segunda curva para o $CaCl_2$. Após esse processo eram adicionadas às cubas concentrações isoladas de EAC (50; 100, 250 e 500 μ g/mL) por um pe-

ríodo de incubação de 15 minutos, decorrido este tempo induzia-se novamente uma curva cumulativa de $CaCl_2$. Os resultados foram avaliados comparando-se a porcentagem da resposta contrátil na presença EAC com àquela obtida pela amplitude média das curvas controle de $CaCl_2$.

Avaliação da atividade EAC sobre as contrações tônicas induzidas por NOR na ausência ou presença de (\pm) BayK 8644 em anéis isolados superiores da artéria mesentérica de ratos SHR

Após a verificação da ausência do endotélio vascular. As preparações foram pré-incubadas com uma solução despolarizante de KCl (20 mM) por 20 minutos, este procedimento foi realizado para obter uma melhor resposta ao agente contrátil utilizado¹². Em seguida colocou-se às cubas o Bay K8644 (10^{-7} μ M) um ionóforo de Ca_v , para obtenção de uma contração sustentada. Na fase tônica desta contração adicionou-se o EAC (10; 25; 50; 100, 250 e 500 μ g/mL). O efeito vasorelaxante de EAC foi avaliado através de comparação dos valores de pD_2 e E_{max} em relação ao controle.

Análises estatísticas

Todos os valores são expressos em média \pm S.E.M. As respostas contráteis dos grupos tratados são expressos como uma porcentagem da resposta máxima produzida pela noradrenalina no grupo de controle, respectivamente, que foi tomada como 100%. Quando apropriado, o teste *t* de Student ou one-way análises de variância (ANOVA) e teste de Newman-Keuls foram conduzidos a fim de avaliar a significância das diferenças entre as médias. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Graph Pad Prisma™ versão 4.0, com valores de $p \leq 0,05$ considerados significantes.

RESULTADOS

Avaliar o efeito do tratamento crônico com EAC através de medida indireta da pressão arterial sistólica média em ratos SHR.

A pressão arterial sistólica média dos animais do grupo controle (CTL) e os grupos tratados com EAC (0,1; 0,25 e 0,5 g/Kg, v.o) permaneceu

entre 145 ± 4 e 151 ± 5 mmHg ($n=6$) durante o período de adaptação de 15 dias. O tratamento com o EAC nas doses de 0,1 e 0,25 g/Kg/dia ($n=6$) durante 60 dias, causou redução de 21,2% no nível tensional da pressão arterial em ambas as doses, a partir da quinta semana de tratamento. No final do tratamento as doses de 0,1 e 0,25 mg/Kg atingiram redução da pressão sanguínea de 38,2% e 49,6 % respectivamente quando comparados ao grupo controle. A dose de 0,5 g/Kg ($n=6$) causou uma redução de nos níveis tensionais de 34,4% a partir da quarta semana apresentando uma cinética linear e constante desde a sexta semana até a oitava semana de tratamento atingindo um nível de redução de 54,4% quando comparado ao controle (Figura 1).

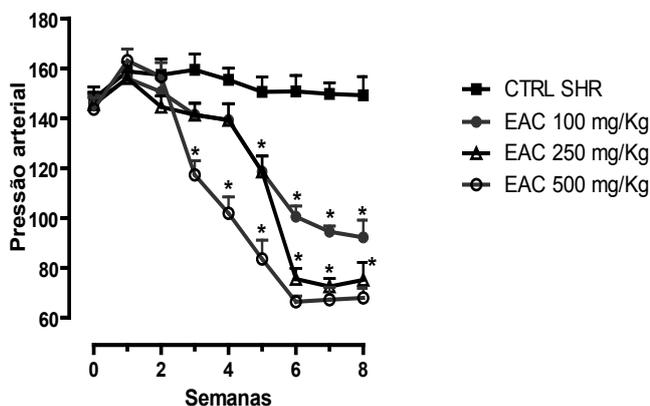


Figura 1 - Efeito do EAC (100 ●, 250 □ e 500mg/kg ○; vo) administrado durante oito semanas, sobre a pressão arterial sistólica dos animais SHR. O grupo controle recebeu água (5 mL/kg). Os valores são expressos como média \pm SEM. N = 5. * p < 0,05 vs controle, teste t de Student.

Efeito do tratamento crônico do EAC sobre a reatividade vascular em ratos SHR com endotélio funcional

A artéria mesentérica isolada de rato hipertensos SHR, previamente tratado com EAC (0,1; 0,25 e 0,5 g/Kg/dia)($n=6$) contraiu-se à adição de noradrenalina (NOR) com respostas proporcionais às doses no intervalo de 10^{-9} a 10^{-4} M, com EC_{50} do grupo controle de $3,4 \times 10^{-7}$ M que foi diferente das EC_{50} dos animais tratados com EAC nas de 0,1; 0,25 ou 0,5 g/Kg/v.o. O tratamento, portanto, promoveu deslocamento do pD_2 da noradrenalina quando comparada ao grupo controle (Figura 2).

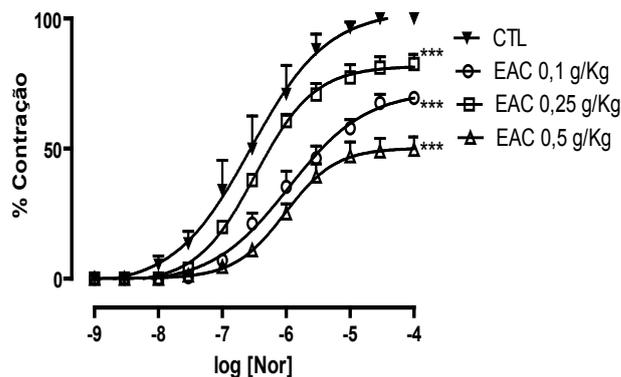


Figura 2 - Curvas dose resposta obtidas para o NOR na artéria de ratos SHR tratados durante 8 semanas com EAC de *Arrabidaea chica* Verlot. (0,1; 0,25 e 0,5 g/Kg/dia). Valores estão expressos como média \pm SEM. N= 5. ***p<0.0001 vs controle, teste t de Student.

Efeito do EAC sobre adrenoceptores de artéria mesentérica de ratos SHR

As artérias isoladas de ratos SHR, em condições experimentais de ausência de endotélio e presença EAC nas concentrações de (100; 250 e 500 μ g/mL) reduziu a contração máxima induzida por concentrações crescentes de NOR de modo estatisticamente diferente e deslocou as curvas concentração resposta (Figura 3 A). Entretanto, o EAC (100; 250 e 500 μ g/mL) na presença do endotélio reduziu a contração máxima em todas as doses e somente deslocou a curva concentração resposta para a direita nas concentrações de 100 e 500 μ g/mL, segundo análise estatística (Figura 3 B).

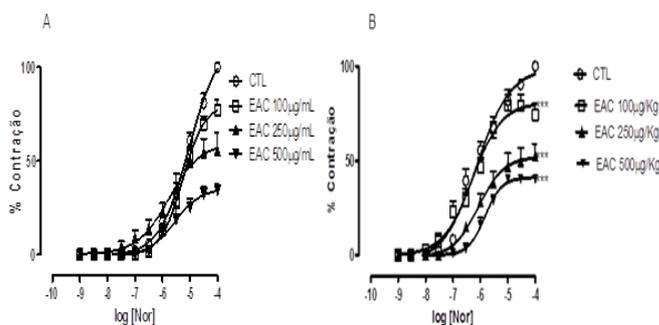


Figura 3 - Curvas de concentração-resposta cumulativas para EAC (1, 5, 10, 50, 100 e 500 μ g/mL) em anéis de artéria mesentérica superior SHR pré-contraindo com NOR (10 μ M) no estado intacto (E+, ■) ou sem endotélio funcional (E-, ○). Os valores são expressos como média \pm SEM. N = 5.

Avaliação do EAC ou F63 sobre as contrações induzidas por CaCl_2 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de ratos hipertensos SHR

Em artérias mesentéricas de animais hipertensos SHR, sem endotélio, o EAC (50; 100; 250 e 500 mg/mL) causou redução da contração máxima e deslocou pD_2 da curva concentração resposta de Ca^{2+} (10^{-6} a 3×10^{-2} M) para a direita em meio despolarizante nominalmente sem de Ca^2 , quando comparada ao a curva controle (CTL) (Figura 4).

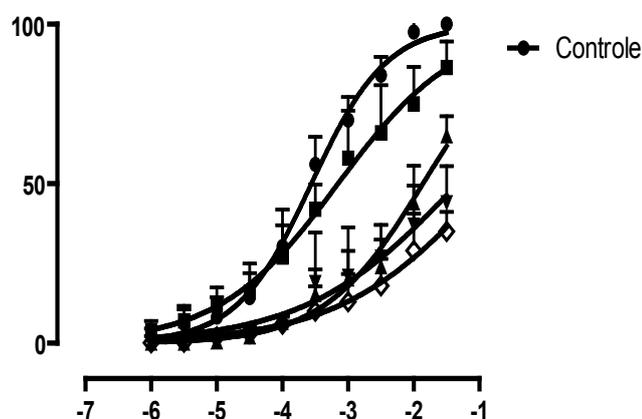


Figura 4 - Curvas concentração-resposta para CaCl_2 em solução despolarizante (KCl 65,4 mM) nominalmente sem Ca^{2+} em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato hipertenso (SHR), desprovidos de endotélio funcional (Controle) e na presença de concentrações isoladas de EAC. Os valores estão expressos como média \pm e.p.m. de 6 experimentos para cada concentração. *Valor estatisticamente diferente do obtido na curva controle de CaCl_2 (** $p < 0,01$ ANOVA, versus controle).

Efeito de EAC sobre contrações induzidas por S(-) Bay K8644 em anéis de artéria mesentérica superior isolada de ratos hipertensos (SHR)

A figura 5 mostra a resposta relaxante do EAC (10; 25; 50; 100; 250 e 500 $\mu\text{g/mL}$) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de ratos SHR, sem endotélio funcional e pré-contraídos com Bay K8644 (0,1 μM), adicionado à cuba, 20 minutos após o meio nutritivo de Tyrode ser trocado por uma solução despolarizante de (KCl 20 mM). Como pode ser observado, o EAC promoveu um efeito vasorelaxante dependente de concentração na condições estudadas.

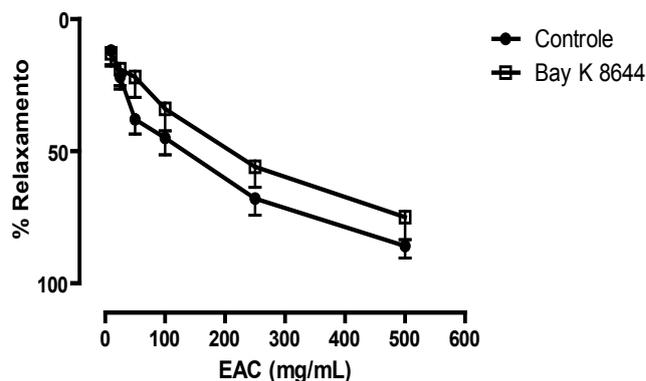


Figura 5 - Curvas concentração-resposta do EAC sobre contrações induzidas por Bay K8644 (0,1 μM), em anéis de artéria mesentérica superior isolada de ratos hipertensos (SHR) sem endotélio vascular. Os valores foram expressos como média \pm e.p.m de 6 experimentos.

DISCUSSÃO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos anti-hipertensivos possíveis do extrato hidroalcoólico de *Arrabidaea chica* Verlot (EAC) no controle da pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos (SHR), investigando o provável mecanismo envolvido neste controle. Os ratos SHR representam um modelo animal amplamente utilizado de hipertensão, compartilhado em inúmeros trabalhos semelhantes¹³. Acredita-se que a ativação do sistema nervoso simpático é o principal mecanismo que aumenta a resistência vascular periférica⁶, fazendo com que um nível de pressão considerado como hipertensão espontânea a partir da 7ª semana em SHR^{4,19}. Neste trabalho, estudou-se a ação da EAC em ratos SHR que mostrou pressão arterial (PA) inicial igual a 151 mmHg, confirmando PA elevada, onde evidenciou-se que a administração oral de 0,1; 0,25 e 0,5 g/Kg/dia kg do extrato etanólico da *Arrabidaea chica* Verlot (EAC) em ratos SHR causou uma redução significativa nos níveis médios a pressão arterial sistólica. A dose de 500 mg/kg apresenta uma redução da pressão arterial linear que começa na quarta semana, e causa a estabilização da redução até sexta semana de tratamento alcançando uma redução de 54,4% no fim do tratamento e a 100 e 250 doses mg / kg apresentaram uma redução estatisticamente significativa, diferente do

grupo controle e após a quinta semana, manteve-se praticamente linear até o final do tratamento.

Neste estudo foram realizados experimentos *in vitro* utilizando a artéria mesentérica superior por se apresentar como vaso de resistência e está amplamente implicado na regulação do débito sanguíneo e da pressão capilar além de refletir melhor as evoluções da resistência periférica global¹.

Em artérias isoladas a partir de animais tratados com EAC (100; 200 e 500Kmg / kg) administrado por via oral todos os dias durante oito semanas, foi possível observar uma redução no efeito máximo e o deslocamento de EC50 para a direita, em paralelo. Considerando-se que a via oral é protegida por barreiras naturais gastrointestinal, que dificultam e prolongam a absorção de substâncias, os resultados do tratamento crônico foram promissores pois a administração crônica do EAC por via oral provocou redução da pressão arterial de ratos hipertenso e interferiu na resposta reativa da musculatura vascular das artérias mesentéricas oriundas destes animais tratados, diminuindo a reatividade das mesmas na presença de noradrenalina (figura 2).

Outro protocolo experimental com o objetivo de avaliar a resposta reativa do músculo liso vascular foi realizado, buscando-se a interação direta do EAC *versus* receptor alfa-adrenérgico. Utilizou-se para isso o modelo *in vitro* de artéria mesentérica superior isolada de rato SHR na presença do agonista alfa-adrenérgico noradrenalina, em concentrações cumulativas crescentes e na ausência e na presença do EAC. O tratamento com EAC nas concentrações de 100, 250 e 500 µg/mL, em seguimentos de artéria mesentérica desprovida de endotélio apresentaram deslocamento à direita nas concentrações 250 e 500 µg/mL redução do efeito máximo e redução do efeito máximo nas três concentrações utilizadas. Este mesmo protocolo foi realizado com as doses igual ao anterior foi realizado na presença do endotélio e também foi possível observar redução do efeito máximo nas concentrações utilizadas, bem como deslocamento da curva à direita nas concentrações de 100 e 500 µg/mL (Figura 3 A e B). Estes resultados em conjunto, sugerem que o EAC possui substâncias em sua composição capaz de bloquear os receptores α -adrenérgicos.

As contrações induzidas por noradrenalina são decorrentes em parte da liberação de cálcio dos estoques intracelulares e em parte devido o influxo intracelular de cálcio dentro da célula após a ativação de receptores alfa do tipo 1 (α_1)¹². A entrada dos íons Ca^{2+} no citosol é uma etapa fundamental de vários processos intracelulares. O tônus vascular é controlado pela concentração de cálcio citoplasmático [Ca^{2+}]_c, sendo que a contração das células do músculo liso vascular inicia com o aumento da [Ca^{2+}]_c. Isto pode ocorrer pelo aumento do influxo de Ca^{2+} do espaço extracelular através dos canais para Ca^{2+} operados por receptor, ou pela liberação de Ca^{2+} dos estoques do retículo sarcoplasmático⁷.

Os bloqueadores de VOCC's (canais para cálcio operados por voltagem) são mais potentes em inibir as contrações induzidas por altas concentrações extracelulares de K^+ (KCl 80mM) do que as induzidas por NOR ou aquelas induzidas por concentrações moderadas de K^+ (KCl 30mM) extracelular¹⁶. Para ratificar a hipótese de que o EAC pode atuar por bloqueio de VOCC's, realizou-se experimentos de curvas concentrações-resposta cumulativa de $CaCl_2$. As curvas cumulativas ao $CaCl_2$ em meio nominalmente sem cálcio foram deslocadas para a direita na presença do EAC (50; 100; 250 e 500 µg/mL) com depleção da resposta máxima, sugerindo um antagonismo do tipo não competitivo (Figura 4).

Em seguida, buscou-se analisar a possibilidade deste efeito vasorelaxante ser consequência da inibição do influxo de Ca^{2+} está ocorrendo por ação do EAC sobre os canais Ca_vL . Com esta finalidade foram realizados experimentos na presença de BayK 8644 (0,1µM) que é um ativador de Ca_vL de ação direta na subunidade α_1 do canal de Ca^{2+} do tipo L^{23} ; Conforme pode ser visto, o EAC causou relaxamento em contrações induzidas por NOR (10µM) e na presença de Bay K8644 (Figura 5).

CONCLUSÃO

Em conjunto estes resultados demonstram que a administração crônica do EAC a ratos hipertensos SHR induziu um efeito hipotensor e este efeito hipotensor provavelmente está relacionado à inibição da disponibilidade de cálcio intracelular

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPEMA e a Universidade Federal do Maranhão pelo apoio a esse projeto.

REFERÊNCIAS

1. Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ. Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2009; 90, (2): 298-303.
2. Barroso GM. Sistemática de angiospermas do Brasil. Viçosa UFV 1984; p. 2- 377
3. Barrús MT, Reviriego J, Marín J. Effect of the Ca²⁺ channel agonist BayK8644 on the contractile responses in human placental veins. *J Auton Pharmacol* 1996; 16(3): 161-167.
4. Chamiot-Clerc P, Renaud JF, Michel E S. Pulse Pressure, Aortic Reactivity, and Endothelium Dysfunction in Old Hypertensive Rats. *Hypertension* 2001; 37: 313 - 321.
5. Corrêa MP. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das espécies cultivadas. Vol. II. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura 1931.
6. Fazan VPS, Salgado, HC, Barreira AA. Aortic depressor nerve unmyelinated fibers in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(4): 1560-1564
7. Gurney AM. Mechanisms of drug-induced vasodilation. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 242-251.
8. Kalil-Filho, ANK, Kalil GPC, Luz AIR. Conservação de germoplasma de plantas aromáticas e medicinais da amazônia brasileira para uso humano. Ministério da Agricultura e do Abastecimento, Comunicado Técnico - Embrapa. 2000; 50: 1-4.
9. Lagaud GJL, Skarsgard PL, Laher I, Breemen CV. Heterogeneity of Endothelium-Dependent Vasodilatation in Pressurized Cerebral and Small Mesenteric Resistance Arteries of The Rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 832-839.
10. Lima-Landman MTR, Borges ACR, Cysneiros RM, De Lima TCM, Souccar C, Lapa AJ. Antihypertensive effect of a standardized aqueous extract of *Cecropia glaziovii* Sneth in rats: An *in vivo* approach to the hypotensive mechanism. *Phytomedicine* 2007; 14 (5):314-320.
11. Lorenzi H, Matos FJA. In: Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2ª ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2008.
12. Nicasio P, Meckes M. Hipotensive effect of the hydroalcoholic extract from *Jacarnada mimoxofolia* leaves in rat. *J Ethnopharmacol* 2005; v. 97: 301-304
13. Paes ERC, Ishikawa D, Souza CC et al.. Borrás Formulação de um gel de *Arrabidaea chica* (Humb. &Bonpl.) Verl. e sua ação em feridas provocadas na pele de ratos Wistar”. [resumo].XVIII simpósio de Plantas 2004; 414.
14. Pinto LN. Levantamento etnofarmacêutico dos fitoterápicos tradicionais utilizados no município de Cametá e análise de *Arrabidaea chica* (HBK) Verlot. [Tese em CD-ROM]. Belém: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará. 2004.
15. Priviero FBM, Teixeira CE, Claudino MA, De Nucci, G Zanesco, Antunes E. Vascular effects of long-term propranolol administration after chronic nitric oxide blockade. *Eur J Pharmacol*, 2007; 571: 189-196.
16. Sakata K, Karaki H. Effects of a novel smooth muscle relaxant, KT-362, on contraction on cytosolic Ca²⁺ level in the rat aorta. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 147-178.

17. Ricci A, Bronzetti E, El-Assouad D Felici L, Greco MS, Sabbatini SM, Amenta F. Influence of age on L-type Ca²⁺ channels in the pulmonary artery and vein of spontaneously hypertensive rats. *Mech Age Dev* 2000; 120, (1): 33-44.
18. Takemura OS, Inuma M, Tosa H, Miguel OG, Moreira EA, Nozawa Y Aflavone from leaves of *Arrabidaea chica* f. *cuprea*. *Phytochemistry*, 1995; 35: 1299-1300.
19. Trippodo NC, Frolich ED. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension man and rat. *Circ Res* 1981; 48: 309-319.
20. Zorn B, Garcia-Pineres AJ, Castro V, Muri-lo R, Mora G, Merfort I. Desoxyanthocia-nidins from *Arrabidea chica* (HBK) verlot. *Phytochemistry* 2001; 56(8): 831-835.

***Autor para correspondência:**

Maria do Socorro S. Cartagenes

E-mail: scartagenes@gmail.com